

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.04.0443

• 专题报道 •

双膦酸盐类药物促进胸腰椎骨折内固定术后伤椎骨修复的随机对照研究

徐海栋¹, 刘晓伟¹, 史新瑞¹, 杨 斐¹, 苏佳灿^{2,3}, 许 斌^{1*}

- 1. 解放军南京总医院骨科, 南京 210002
- 2. 第二军医大学长海医院创伤骨科, 上海 200433
- 3. 中韩生物医学工程中心, 上海 201802

[摘要] **目的** 采用随机对照研究探讨在胸腰椎骨折内固定术后应用双膦酸盐抗骨质疏松进行伤椎骨修复的临床疗效。**方法** 2014年6月—2015年6月南京军区南京总医院骨科收治的84例胸腰椎骨折后路矫形内固定患者,按照随机数字表法分别纳入双膦酸盐治疗组和对照组,每组42例。术后除给予骨化三醇、碳酸钙D3等常规抗骨质疏松药物外,双膦酸盐治疗组服用阿仑膦酸钠维D3片(每片含阿仑膦酸钠70 mg,每周1片),对照组服用安慰剂。术后1个月、3个月、6个月、1年分别测量胸腰椎损伤区的骨密度,并进行组间比较。**结果** 复位后即刻两组伤椎骨密度均出现明显下降,在随访过程中两组患者的骨密度值均不断增加,术后1个月、3个月时两组骨密度值差异无统计学意义($P>0.05$),术后6个月、1年时双膦酸盐组的骨密度值高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用双膦酸盐类药物进行干预,可加快胸腰椎骨折内固定术后伤椎骨质疏松的修复,具有较好的临床应用价值。

[关键词] 胸腰椎骨折;内固定术;骨质疏松;应力屏蔽;双膦酸盐;临床疗效

[中图分类号] R 681.4; R 683.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)04-0443-04

Bisphosphonates promoting repair of injured vertebrae after thoracolumbar fracture internal fixation: a randomized controlled study

XU Hai-dong¹, LIU Xiao-wei¹, SHI Xin-rui¹, YANG Fei¹, SU Jia-can^{2,3}, XU Bin^{1*}

- 1. Department of Orthopaedics, PLA Nanjing General Hospital, Nanjing 210002, Jiangsu, China
- 2. Department of Orthopaedic Trauma, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
- 3. China-South Korea Biomedical Engineering Center, Shanghai 201802, China

[Abstract] **Objective** To explore the anti-osteoporosis effect of bisphosphonates on repairing injured vertebrae after thoracolumbar fracture internal fixation through a randomized controlled study. **Methods** Eighty-four patients with thoracolumbar fracture treated by orthopaedic internal fixation in Department of Orthopaedics, Nanjing General Hospital from Jun. 2014 to Jun. 2015 were included, and the patients were divided into the bisphosphonate treatment group ($n=42$) and control group ($n=42$) by random number method. The patients in both groups were given the routine anti-osteoporosis drugs such as calcitriol and calcium carbonate D3 after surgery; in addition, the patients in the bisphosphonate treatment group were also given alendronate sodium D3 tablets (each containing alendronate sodium 70 mg, 1 tablet per week), while the control group received a placebo. The bone mineral density (BMD) in thoracolumbar vertebral injury area of patients in the two groups was measured and compared at 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after surgery. **Results** The BMD values of patients in two groups were significantly decreased immediately after reset compared with preoperation, and then they were increased continuously in follow-up. There was no significant difference in BMD between the two groups at 1 month or 3 months after surgery ($P>0.05$), while the BMD in the bisphosphonate treatment group was significantly higher than that in the control group at 6 months and 1 year after surgery ($P<0.05$). **Conclusion** Bisphosphonate drugs can accelerate the repair of vertebral osteoporosis after thoracolumbar fracture internal fixation, showing a good clinical application value.

[收稿日期] 2016-12-15 **[接受日期]** 2017-03-09

[基金项目] 南京军区医学科技创新课题(12MA080),南京军区南京总医院军事医学培育课题(YYMS2014002). Supported by Medical Science and Technology Innovation Project of Nanjing Military Area Command of PLA (12MA080) and Military Medical Training Project of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Area Command of PLA (YYMS2014002).

[作者简介] 徐海栋,博士,副教授、副主任医师. E-mail: xuhaidong1980@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 025-80860023, E-mail: xuzongbin@hotmail.com

[Key words] thoracolumbar fractures; internal fixation; osteoporosis; stress shielding; bisphosphonates; clinical efficacy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(4): 443-446]

胸腰椎骨折是临床常见的脊柱骨折类型,根据胸腰椎骨折发生的病因及生物力学因素可以选择保守治疗或手术治疗。后路脊柱椎弓根螺钉系统内固定矫形是不稳定型胸腰椎骨折最常用的手术方案,术中的即刻复位程度及矫形程度的保持是术后疗效的关注重点。不少研究发现虽然脊柱内固定手术术后即刻复位矫形效果满意,但是在随访的过程中会出现复位高度的丢失、脊柱椎弓根螺钉对椎体的切割、钉棒系统的松动,乃至出现断钉断棒、骨折内固定失败等严重并发症^[1-3]。分析胸腰椎骨折内固定手术后的内固定相关并发症的原因,认为可能存在钉棒应力集中、椎体骨质疏松、生物力学因素、个体因素等诸多原因,在这些原因中,椎体骨折后骨质疏松因素可能是重要的诱因之一^[4-5]。

双膦酸盐类药物目前已被广泛应用于治疗骨质疏松症,其主要作用机制是进入体内与羟基磷灰石结合,在破骨细胞周围释放后进入细胞内,抑制破骨细胞的分化、增殖及成熟,干扰破骨细胞的正常功能,促进其凋亡从而减少骨转化^[6-8]。从药物作用机制上,可以发现双膦酸盐类药物在骨折愈合中能够发挥抗骨质疏松作用。本研究通过随机对照研究,观察在胸腰椎骨折内固定术后患者中采用双膦酸盐治疗骨折后骨质疏松、促进伤椎修复的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2014 年 6 月至 2015 年 6 月,纳入南京军区南京总医院收治的按照美国 TLICS 评分标准 >5 分需要手术的胸腰椎骨折患者。纳入标准:(1)外伤导致的胸腰椎单椎体闭合性骨折;(2)美国 TLICS 评分标准 >5 分;(3)术前检查排除病理性骨折、骨质疏松性骨折、脊柱具有解剖畸形等因素;(4)脊柱骨折伴神经损伤,下肢肌力 >4 级,术后患者可主动下地活动。共 84 例患者纳入本研究。按照随机数字表法分为术后采用双膦酸盐药物治疗组和对照组,每组 42 例。

1.2 手术方案及术后处理 所有患者均采用胸腰椎骨折后路矫形复位椎弓根螺钉内固定手术治疗,

部分复位后不能缓解椎管内骨折压迫神经的患者予以减压处理。术中采用伤椎+邻近上下椎椎弓根螺钉内固定置入,固定以伤椎为中心的连续 3 个椎体。术中通过 C 形臂 X 线机透视了解骨折椎体高度恢复及椎管内骨折块减压处理情况。术后予以抗感染、止血、激素及神经营养治疗,引流量低于 5 mL/d 后拔出引流管。建议患者卧床休息为主,并定制背伸位矫形复位支具予以下地活动时外固定保护。两组患者除分别使用双膦酸盐制剂及安慰剂外,还予以常规抗骨质疏松药物包括骨化三醇、碳酸钙 D3 等序贯治疗。

1.3 双膦酸盐药物治疗方案 治疗时间从术后 1 周开始。选择的双膦酸盐药物为默沙东公司生产的阿仑膦酸钠维 D3 片,为复方制剂,其组分为阿仑膦酸钠和维生素 D3,每片含阿仑膦酸钠 70 mg。使用方法为每周 1 片,晨起空腹服用,同时饮入 250 mL 水,坐立半小时后进餐。对照组使用默沙东公司提供的安慰剂空白药片。本研究方案通过南京军区南京总医院伦理委员会批准,治疗前患者均签署知情同意书。两组治疗采用双盲法,同组医师进行手术及随访。

1.4 监测指标及随访 记录手术时间、出血量、住院时间,观察围手术期并发症的发生情况。随访时主要关注骨密度及内固定物的稳定情况。骨密度的测量:在术后患者出院前予以伤椎骨密度的监测并记录,并在术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年随访时使用双能骨密度测量仪对患者伤椎的骨密度值进行检测并记录。测量时注意取椎体内非内固定螺钉区域的测量值,以减少内固定螺钉对骨密度的影响。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用独立样本 t 检验,同组样本不同时间点之间的比较采用重复测量资料的方差分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入 84 例患者,双膦酸盐治疗组和对照组各 42 例。骨折分布情况: T_{12} 骨折 30 例, L_1 骨折 50 例, L_2 骨折 4 例;AO 骨折分

型;A2 型骨折 26 例,A3 型骨折 46 例,B1 型骨折 12 例。两组患者的基线资料如表 1 所示,经统计学分析差异无统计学意义,具有临床可比性。

2.2 围手术期情况 两组患者均顺利完成胸腰椎骨折后路矫形复位椎弓根螺钉内固定手术。两组患者术后均无硬脊膜漏、神经损伤加重、伤口感染、椎弓根螺钉断裂松动甚至骨折矫形复位失败等并发症发生。两组患者术前椎体前缘压缩程度均在30%~50%之间,术后椎体前缘高度恢复至 85%~95%,可认为椎体复位满意、伤椎椎体内空腔形成。两组患者手术时间、平均出血量、平均住院时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者的基线资料及围手术期情况

N=42

组别	年龄(岁), $\bar{x}\pm s$	性别(男/女) n/n	病程 t/d , $\bar{x}\pm s$	手术时间 $t/min, \bar{x}\pm s$	出血量 $V/mL, \bar{x}\pm s$	住院时间 $t/d, \bar{x}\pm s$
双膦酸盐治疗组	35.71±13.45	28/14	3.13±1.22	118.4±25.3	210.1±36.9	7.3±1.8
对照组	33.69±15.12	30/12	3.51±1.56	123.6±31.2	195.6±42.1	6.9±2.1

表 2 两组患者术前及术后不同时间点骨密度(T 值)比较

n=42, $\bar{x}\pm s$

组别	术前	复位后即刻	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 1 年
双膦酸盐治疗组	-0.15±0.43	-2.13±0.25*	-1.95±0.31*	-1.58±0.25*	-1.22±0.32*△	-0.52±0.44*△
对照组	-0.21±0.38	-2.01±0.31*	-2.07±0.22*	-1.61±0.23*	-1.48±0.28*	-1.09±0.33*

* $P<0.05$ 与术前比较;△ $P<0.05$ 与对照组比较

3 讨 论

胸腰椎骨折术后,临床上多选择后路矫形复位椎弓根螺钉内固定方案进行治疗,术后能够有效恢复椎体高度和椎体容积;部分存在严重骨缺损的患者可采取植骨的方法填充椎体的骨缺损,而多数椎体压缩性骨折患者复位后可通过自身的骨骼重塑来完成修复重建过程。对于无明显脊髓神经损伤的胸腰椎骨折,采取后路不必要的减压入路植入椎体间同种异体骨或自体髂骨并不为临床医师所推荐,并且植入时的神经牵拉可能会造成脊髓的二次损伤,所以采取后路矫形复位椎弓根螺钉内固定后,如果能够恢复椎体的高度和容积,尤其是经 C 形臂 X 线机透视确认后,多数临床医师会建议患者采取自体的椎体骨折修复重建过程。但是在手术即刻恢复椎体的高度和容积后,必然会带来所谓的“蛋壳效应”,虽然椎体在形态上类似于损伤前,但是实际上骨量由于骨折压缩丢失后形成了矫形后的局部骨质疏松

2.3 随访情况 两组患者均完成 1 年以上随访。表 2 所示为两组患者不同时间点的伤椎骨密度值,术前两组患者骨密度值差异无统计学意义($P>0.05$),复位后即刻(出院前测量值)两组患者伤椎骨密度值均出现明显下降($P<0.05$),与骨折复位后恢复椎体的高度和容积出现“蛋壳效应”相关,但组间差异无统计学意义($P<0.05$)。在随访过程中,两组患者的骨密度值均不断增加,术后 1 个月和 3 个月时两组差异无统计学意义,至术后 6 个月进而 1 年时双膦酸盐治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。在末次随访时所有患者的内固定系统均在位有效,无断裂松动导致矫形失败、高度丢失。

效应^[9-10]。加上内固定后在新骨形成修复重建过程中,钉棒系统会造成局部的应力屏蔽,使椎体骨折内固定术后的骨质疏松现象成为不可避免的临床问题^[11-13]。这个问题直接关系到胸腰椎骨折复位手术的疗效及患者的长期预后。

我们的研究结果提示,在胸腰椎骨折后路矫形复位椎弓根螺钉内固定手术后,两组患者的骨密度在逐渐修复,在早期的 1 个月内可能属于改塑早期,所以骨密度值并无明显提高;随着时间的推移,骨密度呈现不同程度的增加,逐渐修复。双膦酸盐治疗组的修复速度与对照组相比明显加快,术后 1 年已修复到接近正常骨质骨密度。从临床研究的治疗效果上分析,后路内固定手术疗效是明确的,两组均无严重的术后不佳及并发症发生。本研究关注的主要是创伤所致的胸腰椎骨折修复过程中的伤椎骨密度变化情况,不同于传统研究的骨质疏松患者,对于创伤、矫形复位后,由于椎体骨量的丢失形成的复位后“蛋壳效应”的骨密度下降研究目前并不多。我们认

为胸腰椎骨折内固定手术后,采用双膦酸盐辅助治疗,可以提高椎体骨修复的速度、减轻由于内固定因素造成应力屏蔽影响骨修复的效果、减轻局部的炎性骨质疏松因素^[14-16],从而有益于骨折内固定的修复。

我们通过随机对照研究初步证实双膦酸盐药物能够从抗骨质疏松方面加速胸腰椎骨折内固定手术后患者伤椎的修复,后续还需要通过长期随访、多中心研究及相关的基础实验进一步证明双膦酸盐药物在胸腰椎骨折内固定术后抗骨质疏松的疗效和机制。

[参考文献]

- [1] FORMICA M, CAVAGNARO L, BASSO M, ZANIRATO A, FELLI L, FORMICA C, et al. Which patients risk segmental kyphosis after short segment thoracolumbar fracture fixation with intermediate screws? [J]. *Injury*, 2016, 47(Suppl 4): S29-S34.
- [2] FENG Y, HAI Y, ZHAO S, ZANG L. Hemivertebra resection with posterior unilateral intervertebral fusion and transpedicular fixation for congenital scoliosis: results with at least 3 years of follow-up[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25: 3274-3281.
- [3] AONO H, TOBIMATSU H, ARIGA K, KURODA M, NAGAMOTO Y, TAKENAKA S, et al. Surgical outcomes of temporary short-segment instrumentation without augmentation for thoracolumbar burst fractures[J]. *Injury*, 2016, 47: 1337-1344.
- [4] ANANDI P, JAIN N A, TIAN X, WU C O, POPHALI P A, KOKLANARIS E, et al. Factors influencing the late phase of recovery after bone mineral density loss in allogeneic stem cell transplantation survivors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51: 1101-1106.
- [5] MA Z, LI Y, ZHOU M, HUANG K, HU H, LIU X, et al. Predictors of ibandronate efficacy for the management of osteoporosis: a meta-regression analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0150203. doi: 10.1371/journal.pone.0150203.
- [6] 骆阳,张柳,宋亚琪,田发明,程谭. 阿仑膦酸钠可抑制骨质疏松性骨折的愈合[J]. *中国组织工程研究*, 2011, 15: 6841-6845.
- [7] KOMM B S, MORGENSTERN D, A YAMAMOTO L, JENKINS S N. The safety and tolerability profile of therapies for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8: 69-784.
- [8] 王玮琪,茹选良,刘春,蒋增辉. 阿托伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32: 312-315.
- [9] 徐海栋,赵建宁,刘刚,许斌. 椎旁肌间隙入路伤椎置钉技术治疗胸腰段骨折近期疗效观察[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28: 45-48.
- [10] 徐海栋,史新瑞,刘刚,许斌. 胸腰椎骨折伤椎置钉临床疗效评估及椎体前缘高度丢失原因分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36: 32-37.
- [11] 李超,吴大江,谢杨,王传锋,陈自强,李志琨,等. 经伤椎短钉置钉后路复位内固定治疗单节段压缩性胸腰椎骨折[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35: 216-220.
- LI C, WU D J, XIE Y, WANG C F, CHEN Z Q, LI Z K, et al. Posterior reduction and short pedicle screw fixation at fracture level for treatment of single level compress thoracolumbar fractures[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2014, 35: 216-220.
- [12] BU B X, WANG M J, LIU W F, WANG Y S, TAN H L. Short-segment posterior instrumentation combined with calcium sulfate cement vertebroplasty for thoracolumbar compression fractures: radiographic outcomes including nonunion and other complications [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2015, 101: 227-233.
- [13] 陈德纯,来津,谭俊铭,王朝阳,邢训明,时国华. 伤椎椎弓根长螺钉在治疗胸腰椎骨折中的应用[J]. *颈腰痛杂志*, 2013, 34: 46-49.
- [14] KALYAN S. It may seem inflammatory, but some T cells are innately healing to the bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31: 1997-2000.
- [15] BOGDAN Y, TORNETTA P 3rd, EINHORN T A, GUY P, LEVEILLE L, ROBINSON J, et al. Healing time and complications in operatively treated atypical femur fractures associated with bisphosphonate use: a multicenter retrospective cohort[J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30: 177-181.
- [16] 陈晓,苏佳灿. 骨质疏松研究热点:骨髓间充质干细胞分化命运[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38: 397-404.
- CHEN X, SU J C. New research hotspot of osteoporosis: differentiation fate of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2017, 38: 397-404.